

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 44 06 462 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

A 61 K 9/10

A 61 K 31/625

A 61 K 31/57

B 01 F 3/00

⑯ Anmelder:

Jenapharm GmbH, 07745 Jena, DE

⑯ Vertreter:

Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
14129 Berlin

⑯ Aktenz. ichen: P 44 06 462.4
⑯ Anmelde tag: 24. 2. 94
⑯ Offenlegungstag: 31. 8. 95

⑯ Erfinder:

Dittgen, Michael, Prof. Dr., 99510 Apolda, DE;
Osterwald, Hermann, Dr., 07743 Jena, DE; Gereck,
Hagen, 07745 Jena, DE; Oettel, Michael, Prof. Dr.,
07743 Jena, DE; Schwarz, Sigfrid, Prof. Dr., 07743
Jena, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung fester Dispersionen

⑯ Es wird ein Verfahren zur Herstellung molekulardispers in
einem festen Träger verteilter pharmazeutischer Wirkstoffe
sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens
beschrieben. Zur Herstellung gut wasserlöslicher, fester,
vorwiegend peroral anwendbarer Arzneimittel, welche im
Organismus den enthaltenen Arzneistoff rasch freisetzen,
wird eine Mischung aus Arzneistoff und Hilfsstoff (Träger) in
fester Phase und ohne Zusatz von Wasser, anderen Lö-
sungsmitteln oder Tensiden kurzzeitig erwärmt und unmittel-
bar danach in einem Gas dispergiert.

DE 44 06 462 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 95 508 035/264

10/35

DE 44 06 462 A 1

Buchdruck:

Unterschieden werden kann zwischen einer thermischen und einer thermisch-festen Herstellung.

Bei der thermischen Herstellung wird der Schmelzverfahren, Aufschmelzen, Zersetzen und Schmelzen, bezeichnet. H. Bauer, H. Fuchs, P. Speiser, P. (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1991.

Unter dem Begriff "feste Dispersion" (solid disperse) wird die feindisperse (vorzugsweise molekulardisperse) Verteilung eines Feststoffes in einem ebenfalls festen Hilfsstoff (Träger) verstanden.

Die Verfahren, die mit einer Auflösung des Arzneistoffes verbunden sind (Auflösungsverfahren, Schmelz-Auflösungsverfahren) haben den Nachteil, daß der Arzneistoff mit Lösungsmitteln in Kontakt kommt. Die Lösungsmittel können den Arzneistoff hydrolytisch angreifen oder sie können in Spuren in der festen Dispersion zurückbleiben. Aus Stabilitätsgründen und aus toxikologischen Gründen bestehen gegen diese Verfahren Einwände.

Beim Schmelzverfahren wird der Arzneistoff zusammen mit dem Träger geschmolzen. Um die thermische Belastung des Arzneistoffes gering zu halten und den gewünschten hohen Dispersitätsgrad "einzufrieren", wird die Schmelze rasch abgekühlt. Dies geschieht durch Ausgießen der Schmelze auf gekühlte Platten oder durch spezielle Verfahren wie Gefriertrocknung und Sprühherstarrung. (Rahm, H., Hauer-Mechtersheimer, B., Mosimann, P., Posanski, U., Siegrist, H.R., Skinner, F., Stahl, P.H., Völlmy, C., Züger, O., S. 245–318 in Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1991).

Die zuletzt genannten speziellen Verfahren stellen bereits Weiterentwicklungen der ursprünglichen Schmelzmethode dar. Bei diesen Verfahren ist zwar der Schmelzprozeß und die thermische Belastung des Arzneistoffes relativ kurz, jedoch muß hierbei aus verfahrenstechnischen Gründen Wasser (Gefriertrocknung) oder ein Lösungsmittel verwendet werden, so daß die oben genannten Nachteile bestehen.

Bei neueren Verfahren zur Herstellung fester Dispersionen ist man daher bestrebt, ohne Wasser oder Lösungsmittel zu arbeiten und gleichzeitig die thermische Belastung des Arzneistoffes möglichst gering zu halten. Unter anderem sind folgende Verfahren beschrieben:

Das Verfahren von FALK et al. (U.S.-Patent 803,081) zur Herstellung einer gut freisetzenden Arzneiform aus einem Arzneistoff geringer Löslichkeit ist gezeichnet sich dadurch aus, daß der Arzneistoff in einem flüssigen oder halbfüssigen nichtionischen Solubilisator (PEG-Ester, -Ether) dispergiert wird. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß Tenside (Solubilisatoren) verwendet werden, deren Einsatz in Arzneimitteln durchaus üblich ist. Es ist jedoch bekannt, daß durch solche Tenside die Eigenschaften von Schleimhäuten (z. B. im Magen-Darm-Trakt) verändert werden, so daß häufig unerwünschte Wirkungen von derartigen Arzneimitteln ausgehen können (Bauer, K.H., Hilfsstoffe, Kap 5. in Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie, 2. Aufl., S. 174–216, Georg Thieme Verlag,

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

Erfindungsgemäß in dem Verfahren verwendet feste Träger sind pharmazeutisch unbedenkliche Hilfs- und Zusatzstoffe, z. B. inerte Verdünnungsmittel, wie Dextrose, Zucker, Saccharose, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykole, etc.

Das erfundungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere für pharmazeutisch Wirkstoffe, welche temperaturempfindlich sind und/oder schlecht oder nur mäßig in Wasser löslich sind.

Für das erfundungsgemäße Verfahren verwendete Gase zur schnellen Abkühlung und Dispergierung sind Luft, Stickstoff, Edelgase, Kohlendioxid oder Mischungen aus diesen Gasen.

Das erfundungsgemäße Verfahren liefert aus einer Arzneistoff-Träger-Mischung in fester Phase ohne Zusatz von Wasser, anderen Lösungsmitteln oder Tensiden und extrem kurzer und/oder geringer thermischer Belastung des Arzneistoffs eine feste Dispersion, in der die Wirkstoffe stabil und thermodynamisch aktiv bereitgestellt werden, so daß sie nach Applikation von Arzneimitteln mit einer festen Dispersion sehr schnell und in hohem Ausmaß resorbiert werden können.

Die nach dem erfundungsgemäßen Verfahren hergestellten festen Dispersionen setzen die enthaltenen Arzneistoffe rasch und vollständig frei, so daß deren Übertritt in das Gewebe gefördert wird und dabei keine unerwünschten Wechselwirkungen mit dem biologischen Gewebe eintreten, wie sie beispielsweise für bestimmte Lösungsmittel und Tenside bekannt sind.

Als Arzneistoffe kommen alle diejenigen in Frage, die normalerweise nicht ausreichend löslich sind und für die daher aus therapeutischen Gründen eine hohe oder zumindest verbesserte Löslichkeit sinnvoll ist. Dabei werden bezüglich der Wirkungsqualität keine Festlegungen getroffen, so daß beispielsweise Antirheumatika, Kontrazeptiva, Herz-Kreislaufmittel und weitere Arzneistoffe nach dem erfundungsgemäßen Verfahren zu festen Dispersionen verarbeitet werden können. Dennoch eignet sich das erfundungsgemäße Verfahren insbesondere für Steroidhormone, wie Estradiolvalerat, Dienogest usw., die in der Regel nur gering wasserlöslich sind. Auch bezüglich des angestrebten Effektes der Löslichkeitsverbesserung werden ausdrücklich keine Festlegungen getroffen. Vorzugsweise soll die feste Dispersion ein 1,2- bis 2,1fach bessere Arzneistofflöslichkeit gewährleisten (vgl. Beispiele), jedoch sind auch andere Effekte bis hin zu schlechteren Arzneistofflöslichkeiten aus den erzeugten festen Dispersionen denkbar, wenn diese aus therapeutischer Sicht begründet sind.

Erfundungsgemäß wird das Verfahren unter Einsatz eines Hochgeschwindigkeitsmischers durchgeführt, in welchem die Arzneistoffe in einem bestimmten Verhältnis mit Hilfsstoffen (Trägern) gemischt, extrem kurz erwärmt und im gleichen Prozeß rasch in Luft oder einem inerten Gas dispergiert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine Vorrichtung zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens.

Die erfundungsgemäße Vorrichtung zur molekulardispersen Verteilung eines Feststoffes in einem festen Hilfsstoff als Träger besteht aus einem Vorratsbehälter 1 zur Aufnahme einer Mischung aus dem Fest- und dem Hilfsstoff und eines unterhalb des Vorratsbehälters 1 angeordneten rotierenden beheizbaren Bechers 3, welcher an seinem Umfang Auslaßöffnungen 5 aufweist und wobei der Becher 3 von einem Gehäuse 8 umgeben ist, welches gegebenenfalls eine Kühlvorrichtung enthält.

Der Vorratsbehälter 1 ist vorteilhafterweise mit einer Rühr- oder Mischeinrichtung versehen, wie Schneckenförderern, Mischrechen, Schaufelförderern, etc.

Der Becher 3 ist bevorzugt mit einem stufenlos regelbaren Antrieb 7 versehen und verfügt über eine Heizung 6, welche ebenfalls stufenlos regelbar ist.

Die Auslaßöffnung 5 des Bechers 3 sind vorzugsweise als engmaschige Siebe oder als feine Schlitze ausgebildet. Die Größe der Siebe bzw. Schlitte ist den jeweiligen Mischungen aus Fest- und Hilfsstoff derart anzupassen, daß bei vorgewählter Bechertemperatur eine der zugegebenen Mischungsmenge entsprechende Menge an dispergiertem Stoff aus diesen Auslaßöffnungen in den Kühlbereich 8 entweicht. Die Art und Größe der Auslaßöffnungen werden durch Versuche bestimmt. Diese Art Versuche sind dem Fachmann geläufig.

Zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung der erfundungsgemäßen Vorrichtung wird eine Mischung aus Arzneistoff und einem geeigneten Träger mit Hilfe eines Schneckenförderers 2 aus dem Vorratsbehälter 1 dem Becher 3 zugeführt, der durch einen entsprechenden Antrieb 7 in Rotation versetzt wird. Die Zufuhrgeschwindigkeit der Mischung ist bei gegebener Dimension der seitlichen Auslaßöffnungen 5 des Bechers 3 maßgebend für die Verweilzeit und damit die Wärmelastung der Mischung. Der Becher 3 ist am Boden mit einer Heizung 6 ausgestattet, die zur kurzzeitigen Erwärmung der Mischung vorgesehen ist. In der Regel wird zumindest der Träger im Becher 3 ganz oder teilweise geschmolzen. Meist wird jedoch auch der Arzneistoff ganz oder teilweise schmelzen. Die Schmelze wird aus den Auslaßöffnungen 5 des Bechers 3 abgeschleudert und in der kühleren Luft eines der Vorrichtung umgebenden Kühlturmes 8 abgeschreckt. Dabei werden mehr oder weniger große Anteile des Arzneistoffs im Träger molekulardispers fixiert.

Es hat sich als vorteilhaft herausgestellt, wenn die Temperatur im Becher 3 und ebenso die Rotationsgeschwindigkeit stufenlos regelbar sind und in einem konstanten Verhältnis zur Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit des des Becher 3 umgebenden Gases stehen. Dieses Gas kann Luft oder ein Inertgas sein, beispielsweise Stickstoff oder Kohlendioxid. Um die Verweilzeit der Mischung im Becher 3 kurz zu halten, kann die Mischung aus Wirkstoff und Träger entweder entsprechend dosiert zugeführt werden oder eine vorgelegte Einmalfüllung des Bechers wird rasch abgeschleudert.

Die Eigenschaften der erfundungsgemäß hergestellten festen Dispersionen wurden durch Differentialscaningcalorimetrie (DSC) und Löslichkeitsuntersuchungen untersucht. Dabei wurden jeweils die festen Dispersionen (FD) mit analogen physikalischen Mischungen (M) bzw. dem kristallinen Wirkstoff (WS) verglichen, also mit Substanzen, die nicht nach dem erfundungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden. Die DSC-Untersuchungen zeigen, daß die erfundungsgemäß hergestellten festen Dispersionen eine niedrigere Kristallinität aufweisen (vgl. Fig. 2 und Fig. 3).

Diese Veränderung in der Kristallinität der festen Dispersion zeigt sich in der Löslichkeit der erfundungsgemäß hergestellten Dispersionen.

Zur Bewertung der Löslichkeit der festen Dispersionen wurde deren Löslichkeit mit der Löslichkeit des unbehandelten Wirkstoffes unter gleichen Bedingungen verglichen. Dazu wurde die feste Dispersion bzw. der unbehandelte Wirkstoff jeweils in einer Menge, die eine mindestens fünffache Überschreitung der Sättigungs-

konzentration erlaubt, in einer geeigneten Apparatur mit Wasser über einen definierten Zeitraum (Auflöszeit) in Kontakt gebracht. Aus den zur Auflöszeit gemessenen Konzentrationen wurde eine relative Löslichkeit (RL) wie folgt ermittelt:

$$RL = \frac{c_{FD}}{c_{WS}} \cdot 100\%$$

c_{FD} — Konzentration des im Medium gelösten Wirkstoffs der festen Dispersion

c_{WS} — Konzentration des im Medium gelösten unbehandelten Wirkstoffs.

Die für die Beispiele 1 bis 3 ermittelten relativen Löslichkeiten (RL) sind in Fig. 4 dargestellt. Es zeigt sich deutlich, daß die Löslichkeit der Wirkstoffe in weiten Bereichen beeinflußbar ist. Je nach therapeutischer Notwendigkeit lassen sich somit beschleunigte und auch verzögerte Löslichkeitskurven erhalten. Es hat sich gezeigt, daß aufgrund der wenigen einzuhaltenden Parameter des erfundungsgemäßen Verfahrens eine hohe Reproduzierbarkeit in Bezug auf das Lösungsvermögen erreicht wird. Dadurch ist sichergestellt, daß die pharmazeutischen Wirkstoffe in gleichbleibender Qualität herstellbar sind.

Dem Fachmann ist es daher möglich, mit Hilfe des erfundungsgemäßen Verfahrens feste Dispersionen von Wirkstoffen herzustellen, welche ein zuvor gefordertes Löslichkeitsverhalten zeigen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Feste Dispersion mit Riboflavin

Riboflavin	10 g
Glucose-monohydrat	90 g

Riboflavin und Glucose-monohydrat werden gemischt. Die Mischung wird gesiebt (Maschenweite 1,2 mm) und dann dem rotierenden Becher der in Fig. 1 dargestellten Vorrichtung so zugeführt, daß etwa 50 g/min abgeschleudert werden. Dabei werden folgende Randbedingungen eingehalten:

Bechertemperatur: 150°C

Umdrehungsgeschwindigkeit: 3450 U/min

DSC-Untersuchung

Gerät: Mettler TA3000

Parameter

Starttemperatur: 25°C

Heizrate: 10 K/min

Endtemperatur: 300°C

Bereich FS: 20 mW

Offset: 80% f

Einwaage: 1,365 mg(FD)/1,820 mg(M)

Interpretation: Die Mischung wandelt sich bei 79°C endotherm um; diese Umwandlung (Übergang des Monohydrates) ist bei der festen Dispersion nicht mehr erkennbar. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Glucose ist in der Mischung mit einem scharfen Peak bei 160°C gekennzeichnet. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Glucose in der festen Dispersion ist unschärfer (niedrige Kristallinität) und auf 150°C verschoben. Der Umwand-

lungsspeak des Riboflavins ist in der physikalischen Mischung und in der festen Dispersion in Lage und Form (M: 203°C; FD: 209°C) weitgehend identisch nachweisbar (vgl. Fig. 2).

5 Löslichkeitsbestimmung

Gerät: Blattrührer-Apparatur, entsprechend DAB 10, V.54 (Wirkstofffreisetzung aus festen peroralen Arzneiformen)

10 Parameter

Medium: 1000 ml Wasser

Temperatur: 37,0°C

Rührerdrehzahl: 100 min⁻¹

Einwaage: 5g (FD)/0,5g (WS)

Auflösungszeit: 60 min

Probennahme: 5 ml durch Filter 0,2 µm

Messung: spektrophotometrisch bei 445 nm im Maximum

Beispiel 2

Feste Dispersion mit Dienogest

Dienogest	5 g
Lactose, sprühgetrocknet	135 g

25

Dienogest und Lactose werden gemischt. Die Mischung wird gesiebt (Maschenweite 1,2 mm) und dann dem rotierenden Becher der in Fig. 1 dargestellten Vorrichtung so zugeführt, daß etwa 50 g/min abgeschleudert werden. Dabei werden folgende Randbedingungen eingehalten:

Bechertemperatur: 200°C

35 Umdrehungsgeschwindigkeit: 3450 U/min

DSC-Untersuchung

Gerät: Perkin-Elmer DSC

Parameter

40 Starttemperatur: 120°C

Heizrate: 10 K/min

Endtemperatur: 250°C

Time 1: 2,0 min

Einwaage: 2,128 mg (FD)/3,585 mg (M)

45

Interpretation: In der Mischung sind die Schmelzpeaks von Lactose (197°C) und Dienogest (221°C) deutlich nachweisbar. Diese Peaks treten bei der festen Dispersion nicht mehr so scharf hervor, was für eine niedrigere Kristallinität der Substanzen spricht (vgl. Fig. 3).

55 Löslichkeitsbestimmung

Gerät: Schütteltisch THYS 2, VEB MLW Labortechnik Ilmenau

Parameter

Medium: 100 ml Wasser

Temperatur: 23°C

Frequenz: 160—170 min⁻¹

Einwaage: 200 mg (FD)/20 mg (WS)

60 Auflösungszeit: 28 h

Probennahme: 2 ml durch Filter 0,2 µm

Messung: spektrophotometrisch bei 315 nm im Maximum

65

Beispiel 3

Feste Dispersion mit Progesteron

Progesteron	10 g	5
Polyethyenglykol 4000	5 g	
Lactose	35 g	

Progesteron, Polyethyenglykol und Lactose werden 10
gemischt. Die Mischung wird gesiebt (Maschenweite
1,2 mm) und dann dem rotierenden Becher der in Fig. 1
dargestellten Vorrichtung so zugeführt, daß etwa
50 g/min abgeschleudert werden. Dabei werden folgen-
d Randbedingungen eingehalten:

Bechertemperatur: 180°C
Umdrehungsgeschwindigkeit: 3450 U/min

Löslichkeitsbestimmung

Gerät:

Schütteltisch THYS 2, VEB MLW Labortechnik Ilme-
nau

Parameter

Medium: 100 ml Wasser

Temperatur: 23—24°C

Frequenz: 160—170 min⁻¹

Einwaage: 50 mg (FD) / 10 mg (WS)

Auflösungszeit: 24 h

Probennahme: 5 ml durch Filter 0,2 µm

Messung: spektrophotometrisch bei 248 nm im Maximum

Bezugszeichenliste

- 1 Vorratsbehälter
- 2 Schneckenförderer
- 3 rotierender Becher
- 4 Produkt
- 5 Auslaßöffnungen
- 6 Heizung
- 7 Antrieb
- 8 Gehäuse

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung molekulardisperser in einem festen Träger verteilter pharmazeutischer Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) den zu dispergierenden Wirkstoff zuvor mit Hilfsstoffen mischt,
 - b) die Mischung in einen Behälter gibt und darin unter Ausschluß von Wasser, anderen Lösungsmitteln und/oder Tensiden zu mindestens teilweisem Schmelzen erwärmt und
 - c) das erhaltene Produkt unter schneller Abkühlung in ein Gas hinein dispergiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffe pharmazeutisch unbedenkliche Träger und/oder stabilisierende makromolekulare Hilfsstoffe sind.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Erwärmung in Abhängigkeit von den Stoffeigenschaften nur kurzzeitig erfolgt und daß die Dispergierung unmittelbar im Anschluß an die Erwärmung durchgeführt wird.
4. Verfahren nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Gas Luft, Stickstoff, ein Edelgas,

Kohlendioxid oder eine Mischung daraus ist.
5. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach den voranstehenden Ansprüchen für eine molekulardisperse Verteilung eines Feststoffes in einem festen Hilfsstoff als Träger, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) ein Vorratsbehälter r (1) zur Aufnahme einer Mischung aus dem Fest- und dem Hilfsstoff vorgesehen ist, wobei der Vorratsbehälter eine Transportvorrichtung vorzugsweise einen Schneckenförderer (2) aufweist,
- b) unterhalb des Vorratsbehälters (1) ein rotierender beheizbarer Becher (3) angeordnet ist, der an seinem Umfang Auslaßöffnungen (5) aufweist, und
- c) der Becher (3) von einem Gehäuse (8) umgeben ist, welches gegebenenfalls eine Kühlvorrichtung enthält.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Mittelachse des Bechers (3) ein Antrieb (7) angeordnet ist, der den Becher in eine Rotation versetzt.

7. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß unterhalb des Bechers (3) eine Heizung (6) vorgesehen ist, die zur kurzzeitigen Erwärmung der Mischung dient.

8. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaßöffnungen (5) als engmaschige Siebe oder als feine Schlitze ausgebildet sind.

9. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß für die Heizung (6) und den Antrieb (7) jeweils eine Regeleinrichtung vorgesehen ist, um die Temperatur in dem Becher (3) und/oder die Rotationsgeschwindigkeit des Bechers stufenlos zu regeln.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

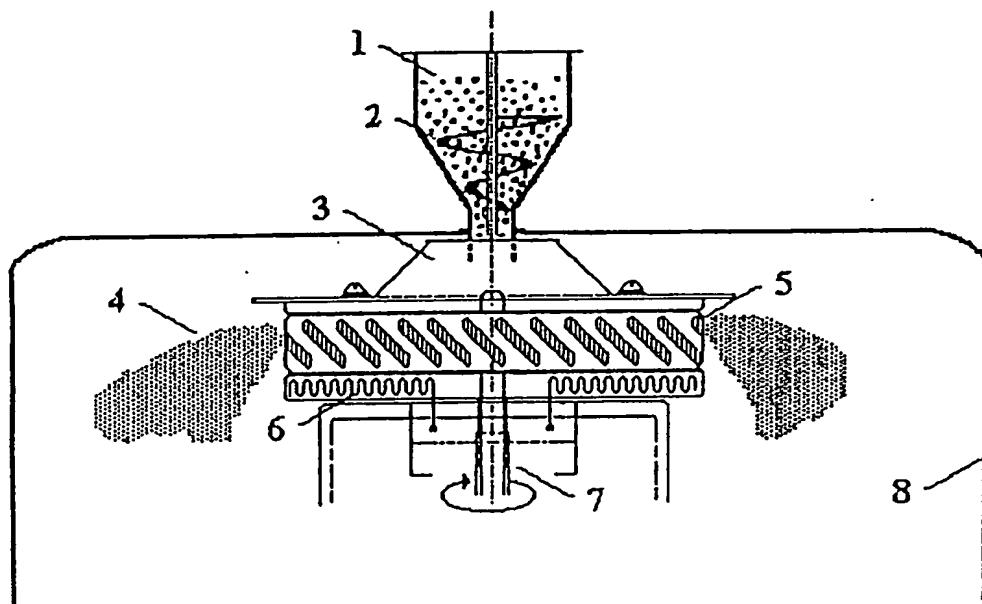


Fig. 1

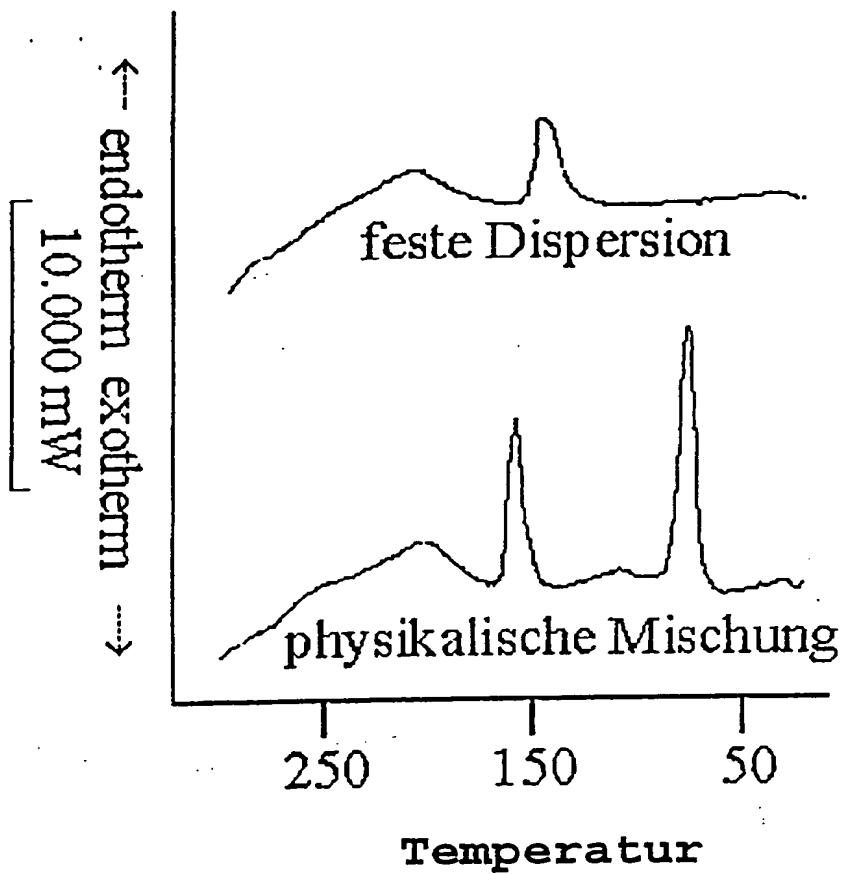


Fig. 2

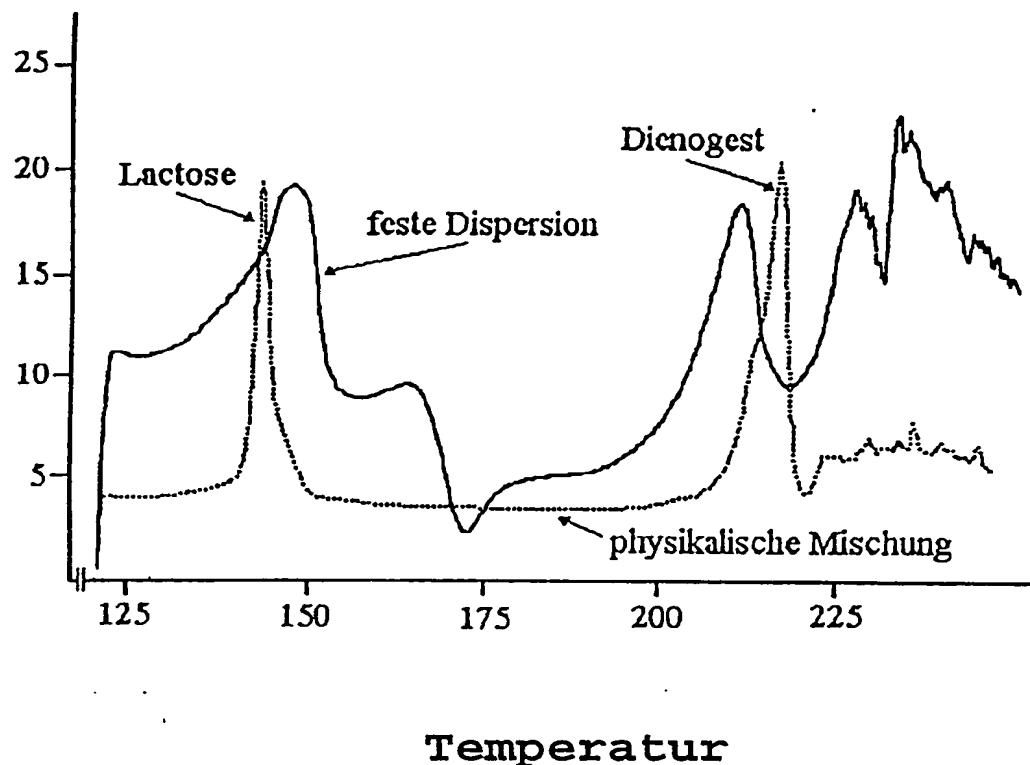


Fig. 3